Université Paris VII
Faculté de Médecine Lariboisière Saint-Louis

Année 1975

N° 75 775 M 0272

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Anne-Marie LIAGRE

Née le 7 Août 1947 à L'Isle sur le Doubs (25)

Présentée et soutenue publiquement le :

LA REPTILASE EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

A PROPOS DE 552 OBSERVATIONS

Président : M. Paul PIALOUX, Professeur

Polycopie GILANNE - 36, rue Falguière, 750015 Paris

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0021

Université Paris VII
Faculté de Médecine Lariboisière Saint-Louis

Année 1975 N° 75 775M 0272

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Anne-Marie LIAGRE

Née le 7 Août 1947 à L'Isle sur le Doubs (25)

Présentée et soutenue publiquement le :

LA REPTILASE EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

A PROPOS DE 552 OBSERVATIONS

Président : M. Paul PIALOUX, Professeur

Polycopie GILANNE - 36, rue Falguière, 750015 Paris

A Monsieur le Professeur P. PIALOUX,

Professeur de la Chaire de Clinique

d'Oto-rhino-Laryngologie,

Qui nous fait l'honneur

d'accepter la présidence de

cette thèse.

A Monsieur le Professeur ECHTER,

Professeur Agrégé d'Anesthésie-Réanimation

C H U Lariboisière

En témoignage de notre respect.

A Monsieur LAURENT,

Directeur Scientifique du Laboratoire STAGO,

Nos remerciements pour les moyens qu'il a mis à notre disposition.

P L A N

PREMIERE PARTIE : RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE de L'HEMOSTASE

- PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE
- LA COAGULATION PROPREMENT DITE
- TESTS DE L'HEMOSTASE

DEUXIEME PARTIE : LA REPTILASE

A. GENERALITES

B. MECANISME D'ACTION DE LA REPTILASE

1. sur les facteurs de l'hémostase :
   - action sur les plaquettes et la rétraction du caillot
   - action sur le fibrinogène
   - utilisation dens les laboratoires
   - discussion.

2. Autres actions :
   - Toxicité
   - Tolérance

3. Indications - Non indications

4. Voies d'administration et présentation de la reptilase.

TROISIEME PARTIE : EXPERIMENTATION CLINIQUE

CHOIX DES MALADES

Tableau des observations cliniques

RESULTATS - EFFICACITE

TOLERANCE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

- - - - - - -

P R E M I E R E P A R T I E

RAPPEL de la PHYSIOLOGIE

de L' HEMOSTASE

PHYSIOLOGIE de l'HEMOSTASE et de la COAGULATION

L'hémostase comprend l'ensemble des phénomènes qui conduisent à l'arrêt du saignement in vivo, c'est-à-dire à la formation du clou hémostatique.

Actuellement, on distingue l'hémostase primaire qui conduit à la formation du thrombus blanc plaquettaire et la coagulation proprement dite qui est due à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE -

Dès la section du vaisseau, les plaquettes adhèrent immédiatement en quelques secondes aux fibres sous-endothéliales du tissu conjonctif. Cette adhésion résiste à des lavages répétés et ne paraît pas dépendre du calcium, car elle n'est pas inhibée par les anticoagulants (citrates, E D T A). Elle n'est pas non plus inhibée par l'héparine et paraît donc indépendante de tout phénomène de coagulation. Ce phénomène d'adhésion n'étant pas limité aux plaquettes mais pouvant être reproduit avec des particules inertes (encre de Chine, grains de sulfate de baryum), on a supposé qu'il s'agissait d'un phénomène purement physique, peut-être en rapport avec une différence de charge électrostatique.

Il faut cependant, pour que les plaquettes adhèrent au collagène, que la fibre soit polymérisée ou multimérisée par apparition des liaisons de covalence entre deux résidus de lysine. L'importance de ces résidus est certaine dans l'adhésion des plaquettes.

On a récemment montré, en outre (STEMERMAN, BAUMGARTNER) que les plaquettes adhèrent également à des surfaces directement sous-endothéliales, microfibrilles ou membrane basale, sensibles à la trypsine et non à la collagénase. Cette adhésion des plaquettes à ces structures sous-endothéliales est sous la dépendance du facteur Willebrand et ferait peut-être intervenir un récepteur au niveau de la membrane plaquettaire.

L'adhésion des plaquettes au tissu conjonctif est suivie d'une agrégation des plaquettes entre elles ou cohésion.

L'ADP joue un rôle essentiel dans l'agrégation (travaux de HELLEM en 1960) ; il peut provenir de deux sources, extrinsèque ou intrinsèque. L'A D P extrinsèque est libéré à partir des globules rouges et, peut-être, des cellules endothéliales lésées. Mais surtout, les plaquettes elles-mêmes sont capables de libérer un A D P intrinsèque jouant un rôle prépondérant dans l'hémostase primaire in vivo. Cette libération se produit en présence de collagène ou en présence de thrombine.

La libération d' A D P paraît donc bien le phénomène-clé de l'agrégation des plaquettes. Par contre, le mécanisme de cette

agrégation ou de l'action de l' A D P sur les plaquettes reste encore discuté. Un certain nombre de faits sont connus :

- la présence de calcium ou de magnésium est nécessaire à l'agrégation mais en quantité faible ;

- l'agrégation à l'A D P nécessite certaines propriétés de la membrane plaquettaire qui ne sont pas connues. Les seules données concernent la pathologie. En effet, dans la thrombasthénie de Glanzmann, on n'observe aucune agrégation des plaquettes à l' A D P, quelle que soit la concentration utilisée ;

- enfin, l'agrégation à l'A D P nécessite la présence d'un facteur plasmatique dit co-facteur de l' A D P. L'agrégation induite par l'A D P est spontanément réversible, vraisemblablement par inactivation de l' A D P dans le plasma.

Quoi qu'il en soit, cette agrégation initiale des plaquettes conduit à la formation d'un thrombus blanc qui recouvre la brèche vasculaire mais reste cependant perméable, le sang continuant en effet à traverser cet agrégat lâche à travers d'étroits canaux. Elle est suivie d'une phase d'agrégation irréversible avec métamorphose visqueuse des plaquettes conduisant à l'imperméabilisation du caillot in vivo.

La "métamorphose visqueuse" est un phénomène très complexe associant :

- des modifications morphologiques : gonflement, dégranulation, agrégation, formation de pseupodes, enfin contraction des agrégats ;

- la libération de différents constituants, parmi lesquels la sérotonine 5-hydroxytrymtamine, l'adrénaline, l'histamine, certains facteurs de coagulation (facteur 3 plaquettaire) et de lyse, des nucléotides et des enzymes;

- des phénomènes biochimiques : stimulation du métabolisme glycolytique, dégradation et resynthèse partielle de l' A T P, dégradation partielle de l' A D P, formation d' A M P, enfin activation de la thrombosthénine, protéine contractile douée d'une activité ATPasique, présente dans la plaquette et au niveau de la membrane.

- Un certain nombre de substances sont capables de déclencher les changements morphologiques et biochimiques des plaquettes : en premier lieu, la thrombine, agent actif in vivo et in vitro.

In vitro, en présence de kaolin, les phénomènes d'adhésion et d'agrégation des plaquettes s'accompagnent en effet d'une disponibilité du facteur 3 plaquettaire au niveau de la membrane plaquettaire et d'une activation du facteur XII, qui paraissent proportionnelles à l'agrégation. Ainsi, en l'absence d'agrégation à l'A D P dans la thrombasthénie de Glanzman, ces deux dernières modifications ne peuvent-elles être mises en évidence. En outre, le tissu conjonctif (collagène) est également capable d'entraîner l'activation du facteur XII. Le mécanisme d'action de la thrombine reste mal connu. On admet actuellement l'existence de trois substrats au moins de la thrombine au niveau de la plaquette : l'un d'entre eux est le fibrinogène adsorbé sur la membrane plaquettaire et le fibrinogène plaquettaire, l'autre est une protéine distincte du fibrinogène et vraisemblablement identique

au facteur XIII. Il semble bien également selon Nachmann, que la thrombine agisse au niveau d'une glycoprotéine membranaire. Ainsi que l'ont montré les études immuno-électrophorétiques, les deux protéines, fibrinogène et facteur stabilisant de la fibrine, sont modifiées après addition de thrombine à des extraits plaquettaires.

Cette série de réactions, une fois déclenchée, paraît irréversible. L'ensemble de ces phénomènes irréversibles conduit à la formation d'un clou hémostatique imperméable, permettant l'arrêt du saignement. Ce clou hémostatique va être encore renforcé par la formation de fibrine résultant des phénomènes de coagulation plasmatique proprement dite.

Exploration de l'hémostase primaire -

- Numération des plaquettes (N. 200 000 et 400 000/mm^3) ainsi que la morphologie sur lame.

- Le temps de saignement : Il existe deux méthodes :

. La méthode de Duke, au niveau du lobe de l'oreille, normalement, le saignement s'arrête en moins de quatre minutes.

. La méthode d'Ivy à l'avant-bras, plus sensible et plus standardisée. C'est la mesure du Temps de Saignement au niveau de trois points à l'avant-bras, sous pression permanente continue. Le temps doit être inférieur à dix minutes.

. La résistance capillaire, qui apprécie le facteur vasculaire.

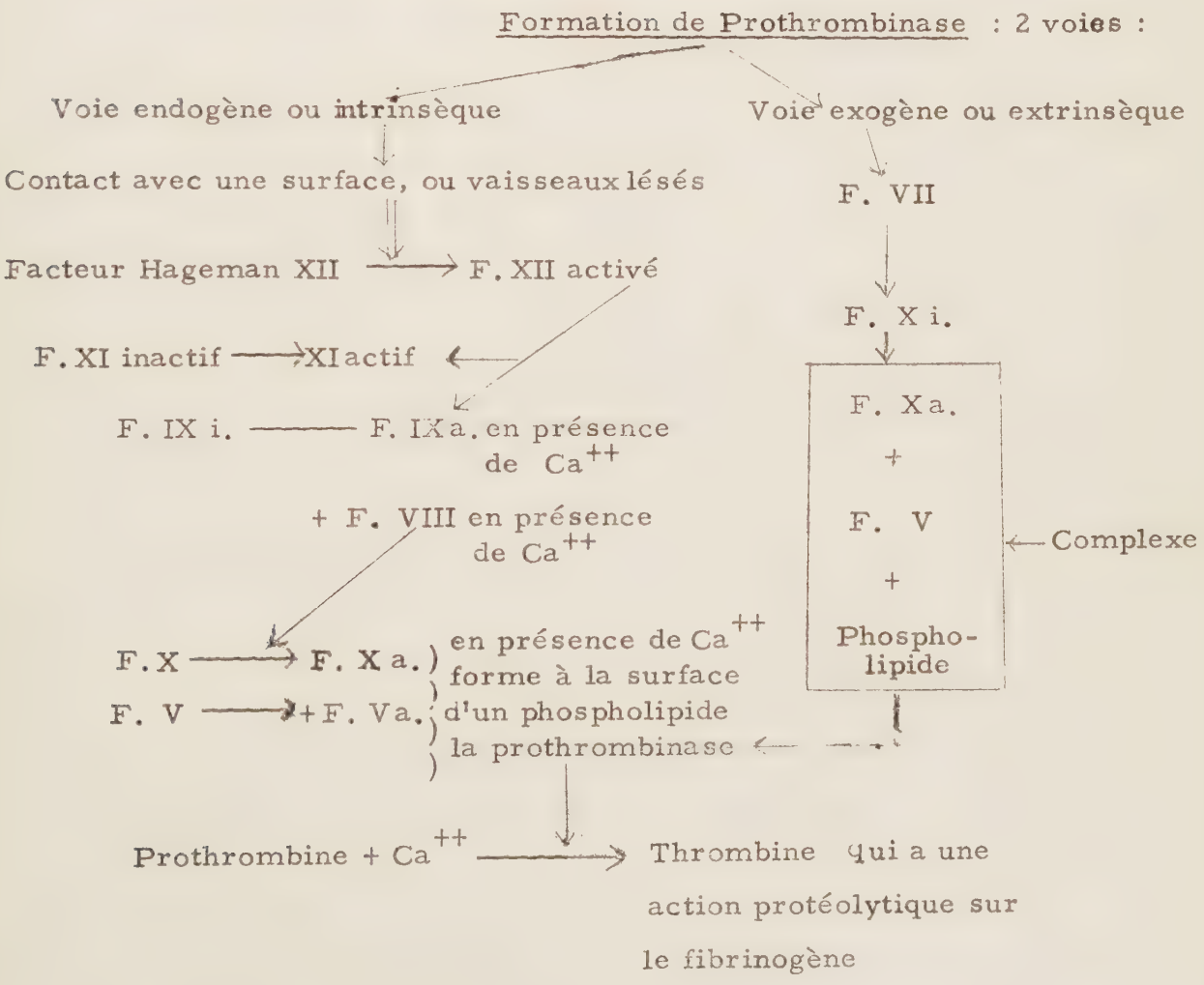
. L'étude des fonctions plaquettaires :

= adhésivité des plaquettes à des billes de verre (test de Salzman) ;

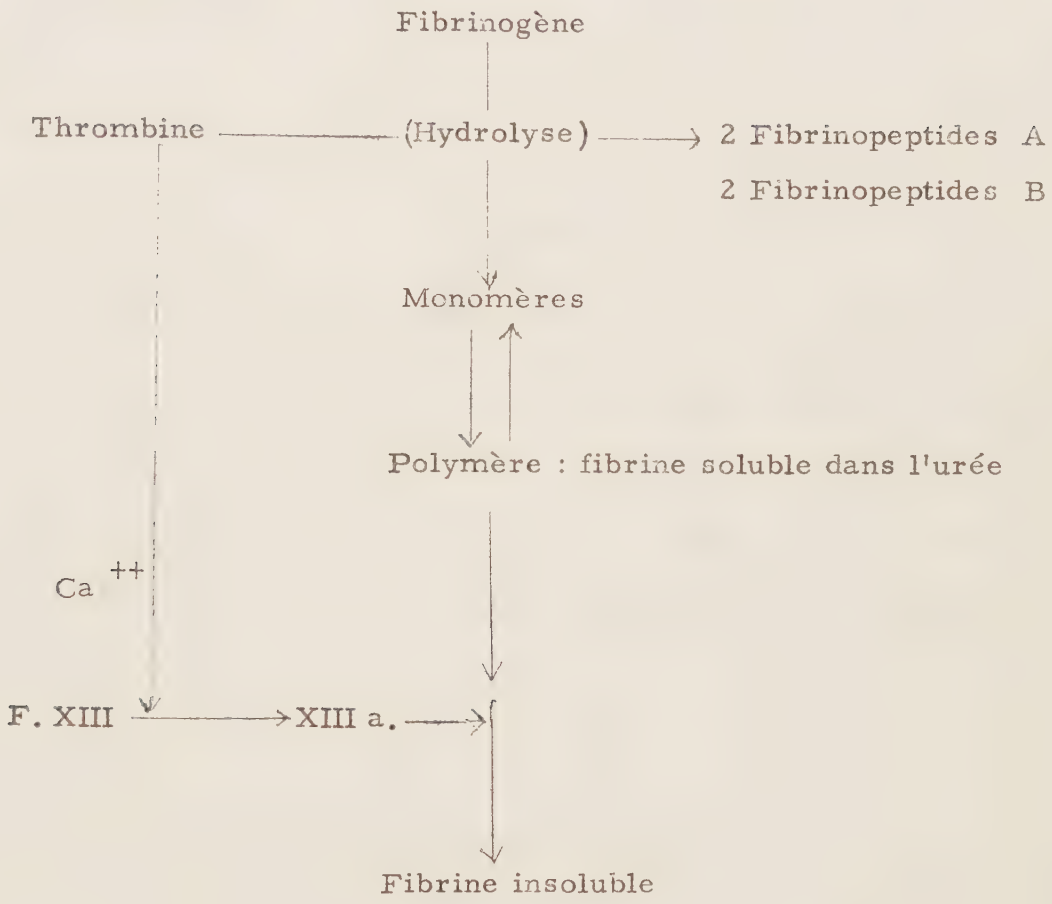
= agrégation plaquettaire en présence d'A D P, de collagène, de thrombine, et de ristocétine (pour le facteur de Willebrand).

La Coagulation -

I. Formation de la thrombine.



II. Formation de la fibrine :



Exploration de la Coagulation -

1. Exploration de la voie endogène.

- Temps de coagulation du sang total en tube de verre ; normalement, il est de 10 à 12 minutes, mais ce test est très peu sensible.

- Temps de Howell : c'est une sensibilisation du précédent il se pratique sur du plasma riche en plaquettes $\frac{\text{oxalaté}}{\text{(ou citraté)}}$ puis recalcifié; normalement, il est inférieur à 3 minutes.

- Temps de Céphaline Kaolin : test sensible, reproductible : il mesure le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes en présence de kaolin (contact) et de céphaline (qui remplace le facteur 3 plaquettaire). Normalement, le temps est compris entre 45 et 60 secondes. On fait toujours en même temps la mesure chez un témoin, l'écart entre le temps du malade et celui du témoin ne doit pas excéder 7 secondes.

- Consommation de la prothrombine : Lors de la coagulation normale, déclenchée par le contact, la prothrombine est presque entièrement transformée en thrombine et donc n'est pratiquement plus retrouvée dans le sérum après la coagulation : normalement, 10 % seulement restent après 4 heures.

II. Exploration de la voie exogène :

Le temps de Quick, qui mesure le temps de coagulation d'un plasma en présence d'un excès de facteur tissulaire (thromboplastine), est exprimé en pourcentage par rapport à un témoin.

Il est normalement supérieur à 70 %.

On peut doser de façon séparée tous les facteurs de la coagulation, soit de la voie endogène, soit de la voie exogène.

III. Le temps de thrombine explore la phase finale de la coagulation.

Il mesure le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes, en présence d'un excès de thrombine.

Il est normalement compris entre 15 et 20 secondes. L'écart entre le temps du malade et celui du témoin ne doit pas dépasser 6 secondes.

Il dépend de l'activité antithrombine, du taux de fibrinogène et de la polymérisation de celui-ci.

Le fibrinogène se trouve actuellement dans le sang à un taux de 2 à 5 g/l.

Seul, le facteur XIII n'est pas exploré par tous les tests ci-dessus. Si l'on suspecte une anomalie, on recherche une solubilité anormale du caillot dans l'urée 5 M ou l'acide monochloracétique.

D E U X I E M E P A R T I E

LA REPTILASE

A - GENERALITES -

On sait depuis 200 ans que les venins de serpent, à côté de leur effet hémolytique et neurotoxique, peuvent également agir sur la coagulation sanguine.

Les venins agissant sur la coagulation sanguine se trouvent principalement chez les viparidae et les crotalidae, parmi lesquels se trouvent les Bothrops Atrox.

L'espèce Bothrops Atrox vit en Amérique Centrale et en Amérique du Sud, principalement dans les forêts d'Amazonie.

Le venin du serpent Bothrops Atrox contient environ 20 polypeptides différents.

Parmi ceux-ci, deux agissent sur la coagulation et l'hémostase.

Une thromboplastine incomplète[1] participe à l'activation prothrombinique ; une peptidase avec spécificité de substrat très limitée coagule le fibrinogène et exerce donc une activité thrombinique (2, 3). Ces deux facteurs se retrouvent toujours en proportions constantes dans la Reptilase.

LES ENZYMES DU VENIN DE BOTHROPS ATROX

- Protéases

  . Endopeptidase thrombinométique

  . Endopeptidase non spécifique (fibrinolytique, caséinolytique, activant les kinines)

  . Exopeptidase thromboplastinique

- Estérases

  . Phospholipase A

  . Phospho-mono et diestérases

  . Nucléotidases

  . Cholinestérase

- Mucopolysaccharidases

  . Hyaluronidase

  . Chondroitinase (héparinase)

- Oxydoréductases

  . Catalase

  . l-Aminoacideoxydase

La substance coagulante doit, en effet, être exempte des neurotoxines, des autres substances toxiques et des albuminoïdes habituellement présents dans les venins de serpent.

La purification et la séparation sont dues aux recherches effectuées dans les années 1930 par von Klobusitzky, qui indiqua également une méthode de dosage de l'hémocoagulase et en définit l'unité comme la quantité de produit qui coagule in vitro 5 ml de sang frais de cheval décalcifié par l'oxalate dans l'espace de 10 mm à 22° C. Cette unité est appelée unité de Klobusitzky.

B. MECANISME D'ACTION DE LA REPTILASE.

Les études réalisées sont très nombreuses et parfois les résultats sont contradictoires.

La première étude de LOMB, en 1901, a montré que le venin de Bothrops était capable de coaguler le plasma traité par le citrate, c'est-à-dire décalcifié, indiquant que la transformation du fibrinogène en fibrine se produisait sans l'intervention d'une enzyme à activité voisine de la thrombine, dont on sait qu'elle ne peut se former à partir de prothrombine en l'absence d'ions calcium.

Cette expérience fut reprise par la suite par d'autres auteurs : BRAZIL, PESTANA, ARTHUS qui confirment les résultats obtenus par LOMB et concluent que, tout au moins in vitro, l'action principale du venin de ce serpent consistait en une action thrombinique marquée,

dans la mesure où l'hémocoagulase provoquait la formation de fibrine, se comportant ainsi comme une thrombine préformée.

La composition et le mécanisme d'action de l'hémocoagulase de Klobutsitzky sont à présent suffisamment bien définis.
On sait, en effet, que l'hémocoagulase se compose de deux enzymes dont l'une montre une activité thrombinique et l'autre une activité thromboplastinique.

La fraction thrombinique, qui est la principale responsable de l'action coagulante de la substance, agit d'une manière semblable à la thrombine, dont elle se distingue toutefois par le fait qu'elle n'est pas inhibée par l'héparine et les antithrombines habituelles.

Des expériences eurent lieu pour démontrer l'importance de la mobilisation du facteur 3 plaquettaire pour l'activation de cet activateur incomplet du facteur X contenu dans la reptilase.
Les essais de rétraction ont été exécutés en tubes de verre, verre plus collagène et verre siliconé, avec du plasma riche en plaquettes. Les résultats de cette expérimentation montrent que l'enzyme thrombinométique du venin de Bothrops Atrox (Défibrase) forme des caillots non rétractants, l'addition de l'activateur incomplet du facteur X du venin de Bothrops Atrox provoque la rétraction du caillot dans le tube en verre à surface mouillable.

La Reptilase cause la rétraction du caillot qui est, d'une part fortement retardée dans le tube à surface non mouillable (siliconé), par contre remarquablement accélérée en présence de collagène.

Le verre siliconé non mouillable simule l'intima intacte de la paroi vasculaire, tandis que le verre mouillable en association avec le collagène imite une lésion vasculaire. L'action de la Reptilase sous ces deux conditions extrêmes, pourrait contribuer à la compréhension de l'action in vivo de cet activateur incomplet du facteur X tant qu'il circule dans un système vasculaire intact, il est présent sous forme inactive (manque de facteur 3 plaquettaire), il n'entrera en action qu'à l'endroit d'une lésion vasculaire où, par contact avec le collagène, le facteur 3 plaquettaire est mobilisé.

La Reptilase ne libère qu'un peptide A du fibrinogène tandis que la thrombine libère les peptides A et B.

Etant donné que la reptilase, contrairement à la thrombine, ne provoque ni la "métamorphose visqueuse" des plaquettes, ni la production d' A D P, la différence d'action des deux enzymes pour provoquer la rétraction peut être attribuée, en partie du moins, à la différence de leur action sur les plaquettes (il s'agit du facteur thrombinomimétique).

Les plaquettes réagissent à de nombreuses enzymes protéolytiques, parmi lesquelles la thrombine est seule capable d'induire la méta morphose visqueuse et la rétraction du caillot.

La thrombine, hydrolase, scinde des peptides spécifiques du fibrinogène qui, ensuite, se polymérise pour former la fibrine. La polymérisation, après libération des peptides A et B, paraît se faire bout à bout et côte à côte. La réptilase détache de la molécule de fibrinogène le fibrinopeptide A donnant naissance au monomère de fibrine.

Les monomères vont ensuite s'agréger bout à bout, formant ainsi des polymères. A ce stade la réaction est reversible, car on est en présence de liaisons hydrogène très instables, qui ne dépendent que des conditions physico-chimiques du milieu (pH, force ionique).

Ce polymère instable va être transformé en polymère stable sous l'influence du facteur stabilisateur de la fibrine préalablement activé par la reptilase et le calcium ou la thrombine.

Cette formation de liaisons interpeptidiques est attribuée à un phénomène de transamidation avec libération d'ammoniac.

Contrairement à la thrombine, la reptilase n'est pas inhibée par l'Hirudine et n'est pratiquement pas sensible à l'héparine.

L'héparine inhibe aussi l'action de la thrombine dans la rétraction du caillot, au contraire les caillots formés rapidement par action d'une concentration élevée de reptilase (10 ku / ml) sur un plasma hépariné riche en plaquettes ne se rétractent pas mais les caillots formés lentement à de basses concentrations de reptilase se rétractent (doses de 0,625 à 2,5 ku / ml).

= Discussion =

De nombreuses discussions ont eu lieu. En effet, on sait depuis longtemps que la reptilase coagule le fibrinogène par action directe, mais on discute encore de la question de savoir si elle active également d'autres facteurs de coagulation du plasma tels que la prothrombine (facteur II) ou le facteur XIII.

En Italie, un récent travail a montré l'effet de l' A D P et P G E sur la rétraction du caillot.

On prend un plasma riche en plaquettes (PRP) et un plasma pauvre en plaquettes (PPP)

Reptilase, A D P et $P G E_1$

P R P + Reptilase : pas de rétraction du caillot

Si A D P est ajouté, la rétraction a lieu immédiatement et atteint son maximum au bout de 40 minutes, reste en plateau puis diminue progressivement. Le degré maximum de force avec laquelle se produisait le caillot était fonction de la concentration en ADP ajouté au système.

= Utilisation de la Reptilase au Laboratoire =

La reptilase est utilisée pour la détermination du temps de reptilase et l'étude de la courbe de polymérisation de la fibrine induite par cette enzyme permettant ainsi une exploration globale des deux premières phases de la fibrinoformation.

Prélèvement : 4, 5 ml de sang veineux sont prélevés sur 0, 5 ml de citrate de sodium à 4 %.

Détermination du temps de reptilase :

C'est la vitesse de coagulation de 0, 3 ml de plasma en présence de 0, 1 ml de solution de reptilase.

Tableau comparatif
de l'action de la thrombine et de la reptilase sur
les plaquettes

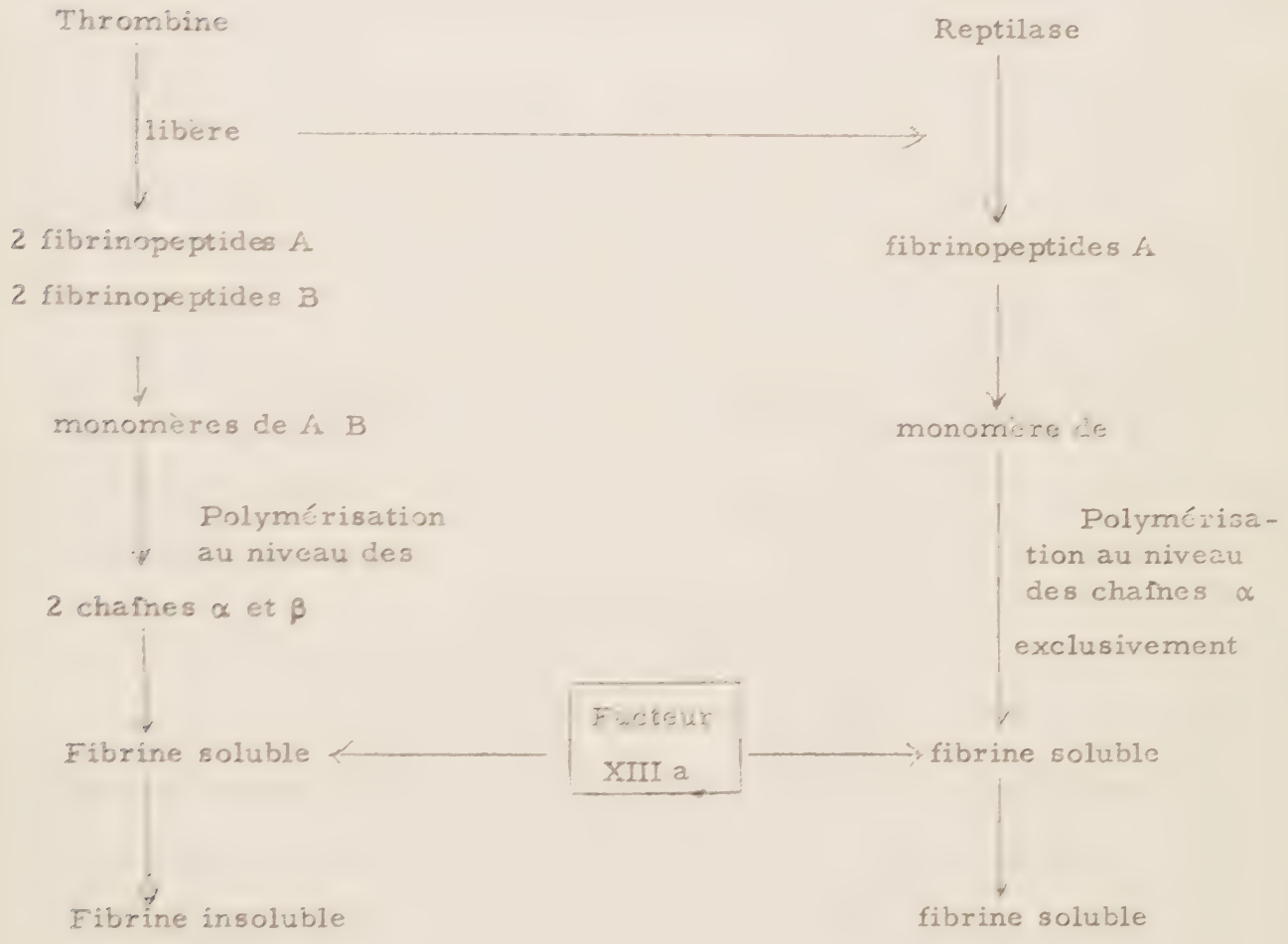
Thrombine et Reptilase (fr. thrombinique)

- coagulent le fibrinogène plaquettaire
- produisent l'agrégation des plaquettes
- libèrent la sérotonine et les nucléotides intraplaquettaires.

Thrombine
|
au contraire
|
augmente
↓
l'A D P.

Reptilase
↓
produit des ilôts d'agrégats plaquettaires facilement dissociables. Les caillots de fibrinogène purifié ne se rétractent pas. La dégradation des nucléotides plaquettaires entraînent une diminution A T P et d' A D P et une augmentation de l' A M P

Tableau comparatif de l'action de la
Thrombine et de la Reptilase (fr. thrombinique)
sur le Fibrinogène -



Autres actions de la Reptilase :

- sur le système cardiovasculaire et pulmonaire. Aucune action. On remarque parfois une légère chute de la tension artérielle, qui correspond approximativement à celle obtenue par 10 mcg d'histamine / kg.

- sur le système musculaire.

La Reptilase n'a pas d'action sur le muscle lisse. On ne relève pas d'inhibition ou de potentialisation de l'acétylcholine du chlorure de baryum et de l'histamine.

Chez la Grenouille, il n'y a aucune influence sur la transmission musculaire.

Toxicité -

1. Toxicité aigue.

La LD_{50} ne peut être déterminée chez la souris. Cependant, avec de la Reptilase concentrée (10 UK / ml), on trouve une LD_{50} équivalente à 120-150 UK / Kg, c'est-à-dire de 120 à 150 doses humaines/ Kg de poids corporel.

2. Toxicité chronique sur les chats

L'injection quotidienne de 0,1 UK de reptilase pendant un mois ne provoque aucune modification histo-pathologique dans le cerveau, la moelle, les poumons, le coeur, le diaphragme, le foie, la rate, le pancréas, la vésicule biliaire, les reins et les surrénales, ni aucun signe de coagulation intravasculaire disséminée.

Aucune réaction anaphylactique n'a été trouvée chez des Cobayes traités deux fois par semaine pendant trois semaines avec des injections intrapéritonéales de 0,1 UK, et trois semaines après une dernière injection de 0,2 UK de Reptilase.

Tératologie : La Reptilase est dénuée de toute action tératologique (travaux de DUCHESNE-MARULLAZ). Aucune action néfaste sur la fé-

condation, la gestation, l'aspect morphologique de la progéniture des rats et des souris.

Tolérance -

L'expérience clinique s'étalant sur plus de 18 années montre de par les nombreux travaux déjà publiés une tolérance excellente.

La reptilase ne provoque pas d'accoutumance et répond en cas de récidive hémorragique avec la même durée que lors du premier traitement. Des traitements de longue durée n'ont jamais fait apparaître de signes anaphylactiques et de la résistance.

On n'a jamais observé de thrombo-coagulation intravasculaire, alors que l'injection I. V. d'un ferment thrombinique, comme il est contenu dans la reptilase, le laisserait supposer. EGBERG et NORDSTROM administrant ce facteur purifié du venin de Bothrops Atrox en très fortes doses à des chiens, constatent que la transformation du fibrinogène en un dérivé de fibrine lysable pouvait amener une défibrination totale. Les animaux d'expérience supportèrent l'expérimentation sans présenter de thrombocytopénie, sans blocage pulmonaire ou rénal, due à de possibles microcaillots et sans autres manifestations thromboemboliques.
C'est sur cette base que l'on poursuit actuellement une investigation orientée vers la défibrination thérapeutique. Il est déjà prouvé que chez l'homme, l'administration I. V. de la thrombine de la reptilase provoque une chute du taux en fibrinogène à moins de 0, 05 % sans faire apparaître une tendance à l'hémorragie et surtout sans provoquer l'apparition de réactions thromboemboliques.

MERGAUD et KOHNLEIN ont réussi à démontrer l'action hémostatique de la reptilase sur les saignements parenchymateux dans un modèle animal.

Pour ce faire, ils ont comparé diverses substances hémostatiques, tout d'abord, sur des rats sains, puis sur des rats intoxiqués au C Cl_4, dont on avait par une technique chirurgicale adéquate fait saigner le foie. Ils mesurèrent le temps de saignement et le volume de sang perdu sur 300 animaux.

Les mesures donnent un raccourcissement significatif du temps de saignement et une diminution de plus de 75 % du volume sanguin perdu. Chez les animaux intoxiqués au C Cl_4, l'activité hémostatique est tout particulièrement spectaculaire. Cette intoxication provoque des perturbations graves dans la synthèse des protéines, ce qui amène automatiquement un temps de saignement indéfini. Dans ces cas, l'administration de reptilase réduit le temps de saignement ainsi que le volume sanguin perdu.

Partie clinique :

Il va de soi qu'un produit tel que la reptilase devait amener une analyse clinique poussée, dans tous les domaines, avec des orientations diverses et des objectifs précis. Cette expérimentation clinique a touché de près quasi toutes les disciplines médicales.

Indications et contre-indications de la reptilase : Les indications générales de la reptilase peuvent ainsi se résumer : (expériences de R. André, Centre régional de Transfusion du sang)

INDICATIONS et POSOLOGIE

Urgences et traumatologie	Extemporanément	1 à 2 ampoules i.v. + 1 amp. i.m. si nécessaire)
Chirurgie générale (O.R.L., Stom., Ophtalmo.)	pré-opératoire	la veille : 1 amp. i.m. (grandes interventions) + soit 1 amp. i.v. 15 min. avant ou i.m. 1 heure avant.
	Per-opératoire	1 ou 2 amp. i.v.
	Post-opératoire	1 amp. toutes les 12 ou 24 h jusqu'à cessation du risque hémorragique.
Obstétrique	Accouchements	1 à 2 amp. toutes les 12 h (non ocytocique).
Gynécologie (ne dérègle pas le cycle hormonal)	Avortements	Voir cas d'urgence.
	Métrorragies (fonctionnelles ou organiq.) Ménorragies	1 ou 2 amp. dès apparition du flux sanguin puis 2 amp. i.m. par jour.
	Examen	2 amp. i.m. 1 h. avant l'examen hémorragipare.
Hémorragies diverses	Epistaxis Hémoptysie intestinales -hématémèse-melæna- Hématurie néoplasique Allergies médicamenteuses hémorragipares	1 à 3 amp. i.v. extemporanément puis 1 à 2 amp. pendant 2 à 4 jours si tendance à la récidive.
Fragilité capillaire		1 amp. par jour pendant quelques jours avant intervention importante.

NON INDICATIONS de la REPTILASE.

La reptilase ne peut agir dans les maladies où il existe des déficits sévères et dans les cas de fibrinolyse aiguë : ce sont tous les cas où existe un trouble de la coagulation.

1 - Hémophilie : aucune action hémostatique de la reptilase.

2 - Thrombopénie : La reptilase n'améliore pas le temps de saignement des thrombopéniques, même lorsqu'elle est administrée à fortes doses.

3 - Thrombasthénies sans thrombopénie.

4.- Les allongements du temps de saignement sans thrombopénie mais avec un trouble de la coagulation, c'est-à-dire les troubles qui associent un allongement du Temps de saignement, et un déficit grave en facteur antihémophilique, en proconvertine ou en accélérine, par exemple.

Voies d'administration :

Les injections sous-cutanées ou intramusculaires sont les modes d'application les plus usuels ; l'accélération de la coagulation et l'action hémostatique débutent après un certain temps de latence, mais cette dernière se maintient plus longtemps.

Par voie intramusculaire, l'action devient évidente au bout d'une demi-heure à une heure. La dose à injecter est de 2 à 4 cm^3 pour l'adulte. Le délai d'action est de 1/2 à 1 heure. La durée d'action est de 6 à 24 heures.

Par voie intraveineuse, l'action est très rapide. La dose à injecter est de 2 cm^3 pour l'adulte et 1 cm^3 pour l'enfant. Ces doses peuvent être doublées sans inconvénient. Le délai d'action varie de quelques minutes. La durée d'action est de 6 à 24 heures.

Par voie locale, l'action est immédiate.

Présentation :

Ampoules de 1 ml + 1 unité Klobutsitzky d'hémocoagulase.

Voies I.M., I.M., Sous-cutanées.

TROISIEME PARTIE

EXPERIMENTATION CLINIQUE

Les hémostatiques locaux ou généraux ont été largement utilisés dès les débuts de l' O. R. L. en pré-, per- ou post-opératoire comme complément d'une hémostase toujours délicate, parfois incertaine.

Tout hémostatique nouveau a trouvé en O. R. L. un large champ d'application, faisant rapidement la preuve de son efficacité ou de son inefficacité. Les progrès récents, portant à la fois sur l'anesthésie, la technique opératoire, sur l'instrumentation et sur l'éclairage ont contribué à modifier le visage de l' O. R. L. et l'ont rendue, en particulier, beaucoup moins hémorragique. Il serait toutefois inexact de dire que, malgré ces progrès, le problème des hémorragies en O. R. L. a perdu toute actualité. Bien au contraire, l'extension de l' O. R. L. à la clinique cervico-faciale ainsi que l'apparition de la Copho-Chirirgie ont posé de nouveaux problèmes d'hémostase pour lesquels les hémostatiques, tant locaux que généraux, sont indispensables.

Dans le service d' O. R. L. de l'hôpital Laribcisière, nous avons expérimenté l'hémocoagulase de Klobusitzky sur un total de 552 malades.

CHOIX DES MALADES :

Les malades ont été répartis en sous-groupes suivant le type de Chirurgie.

Chirurgie maxillo-nasale.

- Fractures	1 du maxillaire supérieur et luxation	20 cas
	2 du nez	26 cas
- Kystes du maxillaire supérieur		2 cas
lingual		5 cas
- Extractions dentaires		24 cas
- Exérèse de ganglion mandibulaire		5 cas
- Chirurgie courante :	Polype	2 cas
	Séquestre nasal	1 cas
	Rhinorrhée	1 cas
	Ethmoïdectomie	8 cas
	Caldwellduc	2 cas

Chirurgie de l'étage intermédiaire ou buccal.

Malformations	Bec de lièvre	2 cas
	Division vélo-palatine	8 cas.
Amygdalectomie		94 cas

Cophochirurgie.

Myringoplastie, tympanoplastie	46 cas
Stapedectomie	15 cas
Exploration d'oreille	13 cas
Evidement d'oreille	13 cas
Antro-atticotomie	19 cas
Décompression du VII	8 cas

Plasties :

- Rhinoplasties + reposition de cloison	87 cas
- Otoplasties	30 cas
- Plasties orbitaires	6 cas

Neurochirurgie.

Méningocèles par voies sus-pétreuses	5 cas
Brèches méningées	4 cas

Endoscopies. 11 cas

Chirurgie du cou.

Laryngectomie plus curage ganglionnaire	66 cas
Thyroïdectomie	10 cas
Kystes thyréoglosse	5 cas
Kystectomie cervicale	5 cas
Parotidectomies	6 cas.

CHIRURGIE MAXILLO-NASALE

		Nombre de cas	R A S	S^{+} S^{++}	1 à 2 amp. I.V.		3 à 4 amp. I.V.		Locale-ment	RESULTATS
					sans amélioration	avec amélioration	sans amélioration	avec amélioration		
Fractures	- du maxillaire supérieur luxation	20	10		9	1				9 cas nuls 1 bon
	- du nez	26	21	1 S^{+} 1 S^{++}						1 assez bon 3 bons 1 nul
Kystes	- du maxillaire supérieur lingual	2	2							Bons
		5	3			1 1 effet fugace				Bons résultats dont 1 fugace
Extractions dentaires		24	9	2 S^{++}	4	9				4 effets nuls dont 2 traités au cobalt
Exérèse ganglionnaire	au niveau du mandibule	5	3			2				Bons
Chirurgie courante	- polype	2			2 saign. habituels					Nuls
	- séquestre nasal	1	1							Bons
	- rhinorrhée	1			1					Nuls
Ethmoïdectomie		8	2	S^{++}			4		1	6 cas effets nuls
Caldwell duc		2				2				2 bons

CHIRURGIE DE L'ETAGE INTERMEDIAIRE OU NASAL

		Nombre de cas	R A S	S^{+} S^{++}	1 à 2 amp. I. .		3 à 4 amp.IV		Localement		RESULTATS
					sans amélior.	avec amélior.	sans amélior.	avec amélior.	sans amélior.	avec amélior.	
Malformations	bec de lièvre	2	2								Satisfaisants
	Division vélo-palatine	8	3			5					Bons
Amygdalectomie		94	52	$3S^{++}$	4	15	8	1	7	7	19 effets nuls 23 bons
COPHO-CHIRURGIE											
Myringoplastie tympanoplastie		45	15		3	9	5	3	5	6	13 nuls 18 bons résultats avec parfois effet fugace
Stapectectomie		15	12			3					3 bons résultats
Exploration d'oreille		13	8		1	3			1		3 bons 2 nuls
Evidement d'oreille		13	7		2	2			2		4 nuls 2 bons
Antro-attico-tomie		19	9			2			2	6	2 nuls - 8 bons
Décompression du VII		8	2			1		2	3		3 bons - 3 nuls
NEURO-CHIRURGIE											
Hémispasme facial		3					3				3 bons avec 5 IV
Méningocèle par voie sus-pétreuse		5	1		2					2	4 bons
Brèche méningée		4	1					1		2	3 bons

PLASTIES

	Nombre de cas	R A S	S^{+} S^{++}	1 à 2 amp. I.V.		3 à 4 amp. IV		Localement		RESULTATS
				sans amélior.	avec amélior.	sans amélior.	avec amélior.	sans amélior.	avec amélior.	
Rhinoplasties Reposition de cloisons	87	49	S^{++} 8	10	14	4	2			22 résultats nuls 16 bons
Otoplasties	30	18	S^{++} 2	4	6					6 effets nuls 6 bons
Plasties orbitaires	6	3			3					3 améliorations
CHIRURGIE DU COU										
Laryngectomie Pharyngogectomie + curage ganglionnaire	66	36	$9S^{+++}$	$3S^{+++}$	10	4	3	1		$9S^{+++}$ dont 1 éthyl 8 radiothérapiés 4 avec 4 I.V. Effets nuls = 2 étant radiothérap. 13 bons
Thyroïdectomies	10	9	1							Effet nul - besoin transfusion.
Kyste thyréoglosses	5	5								
Kyste cervical	5	5								
Parotidectomies	6	4		1	1					1 effet bon 1 effet fugace avec 2 I.V.
ENDOSCOPIE	11	10	1 S^{+} peu ab.							1 effet nul

RESULTATS - EFFICACITE.

Les résultats, sur 552 malades, peuvent se résumer dans le tableau suivant :

R A S	S^{+} S^{++}	Bons avec 1 à 2 amp. I.V.	Bons avec 3 à 4 amp. I.V.	Bons localement	E f f e t s n u l s
302	28	95	15	24	88

soit, en pourcentages :

54, 5%	5 %	17 %	3 %	4, 5 %	16 %

A propos des résultats :

Effets nuls :

Nous avons inclus dans les effets nuls tous les cas qui, soit par injection intraveineuse d'une à deux ampoules, ou 3 à 4 ampoules, soit par tamponnement local, ont présenté une hémorragie persistante, malgré la simultanéité de ces injections.

Pour la plupart des cas où la reptilase s'est montrée inefficace, l'analyse ne montre rien qu'on puisse attribuer à un trouble de la crase sanguine dans le bilan pré-opératoire, à part quelques T. C. K. un peu allongés (différence avec le T. C. K. du témoin et du malade supérieur à 7 secondes, et quelques temps de Quick à la limite de 50 %.

On ne retrouve pas non plus dans les produits administrés avant et pendant l'intervention une cause définie à ces hémorragies, que ce soit analgésique ou neuroleptique.

Pour les autres cas, on a constaté, selon le type de chirurgie que la reptilase n'avait qu'un effet fugace, ceci était très net au cours de la Cophochirurgie, malgré le tamponnement, avec 1 à 2 ampoules de reptilase.

D'autre part, au cours d'interventions portant sur le larynx ou le pharynx, si l'on analyse les résultats où l'effet de la reptilase fut négatif, on constate que sur 9 cas où l'hémorragie fut importante, il y avait un éthyl, dont nous savons tous que les troubles de coagulation existent par insuffisance hépatique, et 8 malades ayant subi une radiothérapie dans leur passé.

Dans 4 autres interventions pour pharyngectomie et curage, malgré l'adjonction de 4 amp. I.V., les effets furent nuls. Parmi ces 4 cas, 2 avaient également été traités au cobalt.

Même constatation au cours d'extractions dentaires, sur 4 cas insensibles à la reptilase, 2 avaient été traités au cobalt.

Dans les autres cas où l'effet fut nul, il est dommage que les anesthésistes se soient limités à 1 ou 2 ampoules I.V., car les résultats favorables ont été obtenus lors d'injection de 3 à 4 ampoules I.V. associées, parfois, au tamponnement local de reptilase.

Cette action locale de la reptilase paraît être réelle, avec des doses allant de 3, 4 et même 5 ampoules d'hémocoagulase.

TOLERANCE, AU COURS DE L'EXPERIMENTATION.

La tolérance du médicament a été considérée comme très bonne dans tous les cas.

L'hémocoagulase de Klobusitzky n'a provoqué aucun cas d'effets toxiques, de thrombose, d'embolie et de C I V D.

Aucune réaction anaphylactique n'a été constatée.

CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons testé l'efficacité et la tolérance d'un hémostatique, l'hémocoagulase de Klobusitzky.

L'hémocoagulase de Klobusitzky, sous forme d'ampoules de 1 ml + 1 U.K., a été utilisée en Oto-rhino-laryngologie chez 552 malades ayant subi des interventions plus ou moins hémorragiques et de durée variable suivant le type d'intervention et suivant le chirurgien.

Dans 79 % des cas, l'efficacité thérapeutique a été démontrée. Pendant l'intervention, le saignement a été réduit par rapport à ce qu'il est habituellement. Ceci s'est vérifié dans 54,59 % des cas.

L'hémocoagulase de Klobusitzky, non seulement a montré un effet rapide, mais encore n'a provoqué aucune réaction secondaire. Les résultats cliniques ont été intéressants et importants, en particulier pour l'amygdalectomie, la tympanoplastie, la rhinoplastie, l'otoplastie et les malformations avec bec de lièvre et division vélopalatine.

Au total :

Nous pouvons affirmer que l'hémocoagulase est un médicament utile, d'action rapide pour toutes interventions de chirurgie plastique et de chirurgie courante.

Mais tout chirurgien sait que les problèmes réels d'hémostase interviennent moins durant l'opération qu'en post-opératoire : c'est particulièrement dans ces cas que l'hémocoagulase peut montrer son efficacité associée à d'autres hémostatiques.

L'action hémostatique de la reptilase, à la différence des autres hémostatiques, est appréciée de tous. Sa qualité d'être dénuée d'effet toxique, emboligène, ou de risques de C I V, en fait un produit d'utilisation pratique, sûr et efficace.

- - - - -

Vu, le Président de Thèse :

M. le Professeur P. PIALOUX

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine Lariboisière Saint - Louis :

E. FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Président de l'Université Paris VII

M. ALLIOT.

BIBLIOGRAPHIE

ANDRE Robert -

Essais sur l'action hémostatique du S_{25}.
Commission des essais des médicaments, 2 juillet 1957.

BAUMGARTNER H. -

Type H. Blutungen in der Gynäkologie
Wien, Med. Wschr., 107, 3, 74, 1957.

BERGER E., LAURENT A.J., STOKER K.F. -

Zur Prophylaktischen und Therapeutischen Anwerndung von Reptilase.
Praxis, 17, 611, 1968.

BLOMBACK B.

Fibrinogen to fibrin transformation Blood Clotting Enzymology.
Acad. Press N.Y., London, Cap. IV, 182, 1967.

BLOMBACK B., BLOMBACK M. & NILSSONI I.M. -

Coagulation studies on "Reptilase", an extract of the venom of Bothrops Jaraca.
Thromb. Diath. Haem., 1, 1-13 (1957).

BOUNAMEAU Y. -

Action de la thrombine et de la reptilase sur la métamorphose visqueuse des plaquettes de diverses espèces animales.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 4, 1, 54, 1959.

CAEN J. -

Coagulation, Masson Ed.

DENSON K.W.E. -

Coagulant and Anticoagulant Action of Snake Venoms.
Toxicon, 7, 5-11, 1969.

D'ENRICO -

Contributo alla terapia emostatica con veleni ofitici in obstetrica e ginecologia.
Min. Gin., 26, 5, 298, 1974.

EDWARD E. MORSE, DUDLEY, JACKSON P. & LACKARD-CONLEY C.

Action de la Reptilase et de la Thrombine sur les plaquettes de sang humain.
J. Lab. Clin. Med. St-Louis, Vol. 70, n° 1, 106-115, July 1967.

GLANINGER J. -

Uber die Vervendung des Hämostatikums Reptilase in der Hals, Nasen und Ohrenheilkunde
Monatschs, Ohenheilk, Lai : Rhin, 89, 63, 1955.

HARDER A.J., STADELMANN H., STRAUB P.W. -

Reptilase Induced Shortening of Coagulation. Times in Normal and Hemophilic Individuals.
V. Annual Meeting Europ Soc. Clin. Invest.
Scheveningen, The Netherland, April 22, 1971.

KWAAN, H.C., BARLOW G.H. -

The Mechanism of Action of Arvin and Reptilase.
Thromb. Diath. Haem, Suppl. 47, 361, 1971.

KLOBUSITZKY (von D.) -

Gevinnungs fördernde und gevinnungshemmende Bestandteil der Schlangengifte.

Klin. Med., 7, 9, 310, 1954.

KLOBUSITZKY (von D.), KONIG P. -

Biochemische Studien über die gifte der Schlangengettung Bothrops III.

Arch. Exper. Pathol. Pharmacol., 181, 387, 1936.

KLOBUSITZKY (von D.) -

Schlangengifte und gegengifte

Z. Nat. Tech., 12, 145, 1957.

KLOBUSITZKY (von D.) -

Uber prothrombin und thrombinastige substanzen in den Schlangengiften

Wien, Med. Wschr., 109, 631, 1959.

MERCIER J., LAGER J. -

Place traditionnelle et indications actuelles de la Reptilase comme hémostatique en Oto-Rhino-Laryngologie.

Gaz. Med. France, 75, 32, 6632, 1968.

PALMISANO P.A. -

Hemocoagulase en Chirurgie plastique.

Min. Chir., 29, 1974.

SORIA J., SORIA C., YVER J. et SAMAMA M. -

Temps de Reptilase. Etude de la polymérisation de la fibrine en présence de reptilase.

Coag., vol. 2, n° 2, pp. 173 à 175, Juin 1969.